

# Paraneoplastická horečka

## Pocení

Silvie Blažková

Masarykův onkologický ústav  
Brno

# Horečka a nádorové onemocnění

*nádorové onemocnění tvoří 15-20% případů horečky neznámého původu*

- Indikátor infekce
- Imunokompromitovaní pacienti, neutropenická horečka
- Iatrogenní
- Paraneoplastická

*je příčinou 5-7% případů horeček u pacienta s nádorovou chorobou*

# Dg.: Paraneoplastická horečka

Febrilní pacient s nádorovým onemocněním

Eliminace různých příčin

Diagnóza per exclusionem

Paraneoplastická horečka

```
graph TD; A[Febrilní pacient s nádorovým onemocněním] --> B[Eliminace různých příčin]; B --> C[Diagnóza per exclusionem]; C --> D(Paraneoplastická horečka);
```

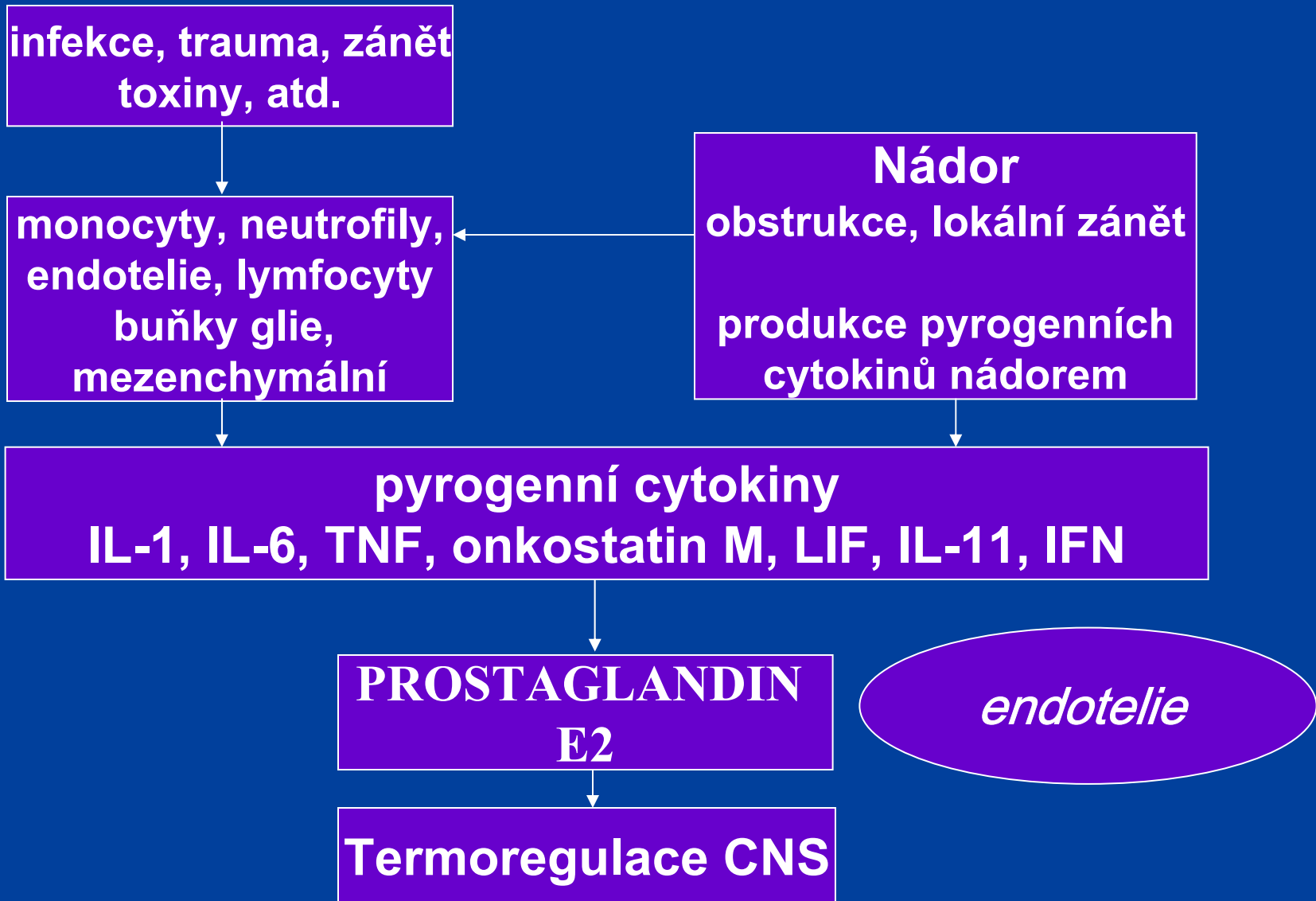
*Fever caused by cancer itself*  
*J. C. Chang*

Horečka, jejíž příčinou je samo  
nádorové onemocnění

# Paraneoplastická horečka

- Častý symptom
  - ✓ hematologické malignity, renální Ca, jaterní MTS
  - ✓ může provázet jakékoliv nádorové onemocnění
- Signifikantní morbidita
- Diagnostické dilema
  
- Optimální management tohoto symptomu

# Patogeneze horečky



# Pyrogenní cytokiny

- Interleukin 1 (IL 1), Interleukin 6 (IL 6)
- Další: Tumor necrosis faktor (TNF), IL 10, IL 11, onkostatin M, leukemia inhibitory factor (LIF), interferony

Horečka, kachexie, deprese, hypalbuminémie, anémie, trombocytémie, leukocytóza, neutrofilie, FW alta, elevace proteinů akutní fáze, atd.

**DIAGNOSTICKÉ DILEMA**

**INFEKT VS PARANEOPLASTICKÁ HOREČKA**

# Diagnostika paraneoplastické horečky

- Anamnéza: charakter teplot, vznik, trvání, atd.
- Fyzikální vyšetření
- Laboratorní vyšetření: FW, KO+diff, biochemie, CRP, moč+sed
- Kompletní kultivační vyšetření
- Zobrazovací vyšetření: RTG, UZ, ..
- Vyšetření fokusů



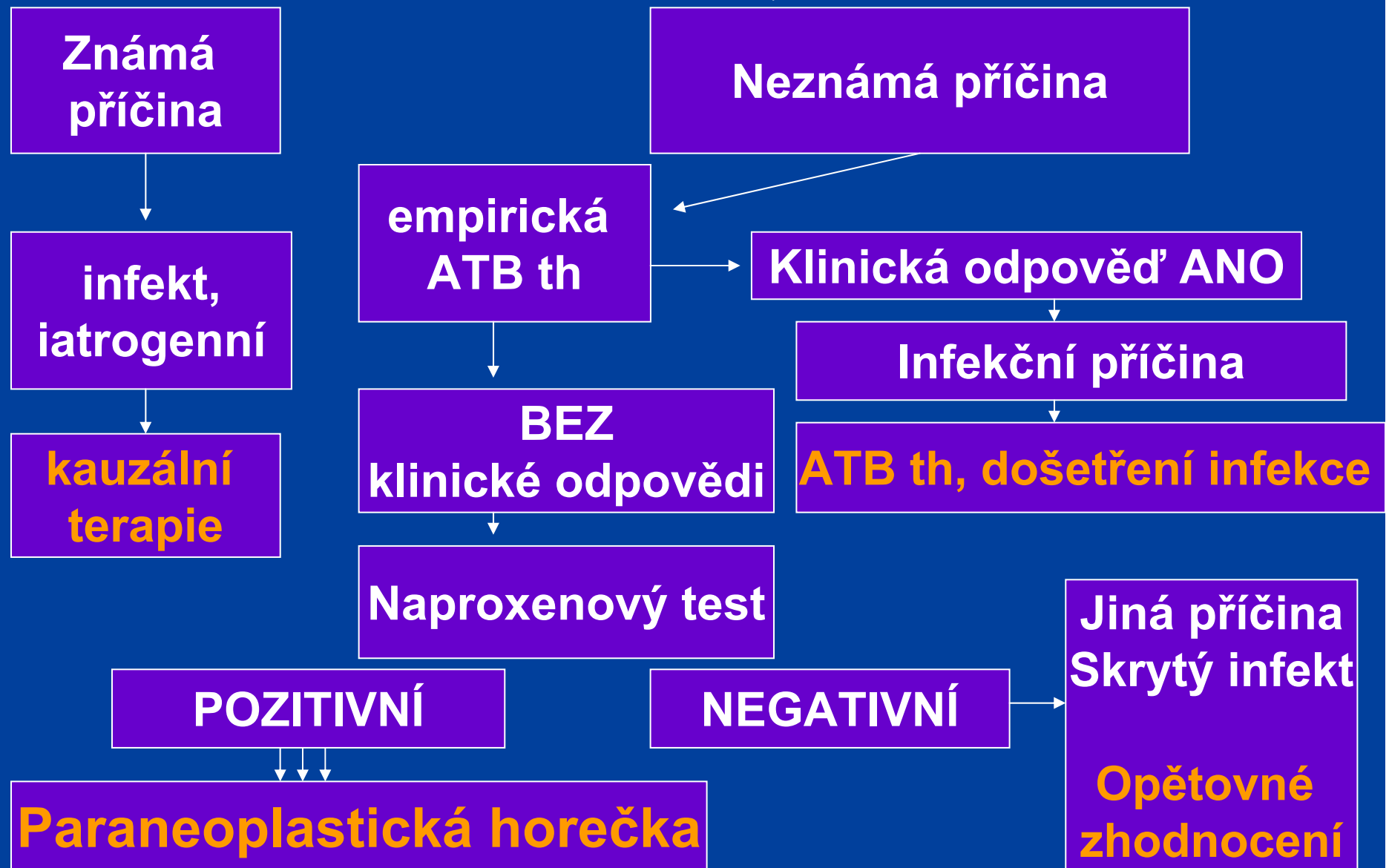
# Diagnostika paraneoplastické horečky

- Empirická ATB terapie
  - ✓ širokospektrým ATB
  - ✓ jako při sepsi nejasné etiologie
    - cefalosporin III. generace + aminoglykosid +/- vankomycin
    - monoterapie cefalosporinem IV. generace, karbapenemy, piperacilin-tazobactam
  - ✓ délka terapie: minimálně 7 dní
  - ✓ klinická odpověď ANO - NE
- Zohlednění celkové prognózy pacienta stran volby ATB th i intenzity došetření a terapie

# Terapeutický test naproxen, NSAID

- Terapeutický test naproxenem nebo NSAID
- Naproxen (Nalgessin S tbl. á 275 mg) p.o. á 12 hodin, celkem alespoň 36 hodin
- Rychlá odpověď na th naproxenem
- Vymizení teplot = pozitivní výsledek, podporuje dg. paraneoplastická horečka
- Lze i jiná NSAID – diclofenac, indomethacin

# Zhodnocení horečky u pacienta s nádorovým onemocněním



# Diagnostika paraneoplastické horečky

- **Prognóza pacienta**
  - ✓ Míra došetření
  - ✓ Volba a intenzita empirické ATB terapie
- ✓ Hospicový pacient - bez ATB th v situaci, kdy je terminální infekce přirozeným fatálním vyústěním inkurabilní choroby ??

# Diagnostická kritéria

- Teplota > 37, 8st. alespoň 1x denně po dobu minimálně 2 týdnů
- Absence infekce (fyzik. vyš., lab., kultivace, zobrazovací vyšetření, atd.)
- Eliminace jiných příčin (iatrogenní, atd)
- Bez odpovědi na adekvátní empirickou antibiotickou terapii
- Rychlá a kompletní odpověď na terapii NSAID

# Terapie paraneoplastické horečky (PNH)

- **Kauzální:**
  - ✓ paliativní chemoterapie, popř jiná aktivní onkologická terapie
- **Žádná:**
  - ✓ asymptomatický pacient
  - ✓ pokles tt a th NSAID vede k netolerovatelnému pocení
- **Symptomatická:**
  - ✓ fyzikální
  - ✓ farmakologická
  - ✓ podpůrná

# Farmakologická terapie PNH

Farmakologické:

*inhibice biosyntézy PgE2, inhibice  
cyklooxygenázy*

- Paracetamol – s výhodou u febrilií infekční etiologie
- NSAID: ibuprofen, indomethacin, diclofenac
- Naproxen
- Kortikoidy – inhibice fosfolipázy A, blok transkripce mRNA pro pyrogenní cytokiny

# Farmakologická terapie PNH

- **Naproxen** – Nalgesin S 275 mg p.o. á 12 hodin  
Rychlejší odpověď, jinak srovnatelné s ostatními NSAID
- **NSAID** – ibuprofen, diclofenac, indomethacin
- ✓ Trvání léčebné odpovědi 30-33 dní
- ✓ Rekurence horeček do 24 hodin po vysazení u 2/3 pacientů
- ✓ Opakované nasazení s dobrým efektem
- ✓ Výměna preparátu při rekurenci s dobrým efektem
- ✓ Snížení dávky na minimální efektivní dávku
- **Paracetamol**
- **Kortikoidy** – dávka??? Dexamethason 1-2 mg p.o. denně, Prednison 1/4- 1/2 mg/kg/den s titrací dávky
- **Anxiolytika, antidepresiva, antiulceróza**



## Optimální paliace paraneoplastické horečky

- Včasná a správná diagnóza paraneoplastické horečky
- Bez zátěže nadbytečnou léčbou i extenzivním, často invazivním vyšetřováním
- Racionální klinická intervence

# Symptom: Pocení

- Nadměrné pocení, hyperhidrosis
- Správná identifikace příčiny:
  - ✓ Endokrinní příčina
  - ✓ Iatrogenní příčina
  - ✓ **Onkologický pacient:**
    - výpadová symptomatologie – menopauza, hot flash
    - samo nádorové onemocnění
    - iatrogenní

# Možnosti terapie pocení

- Fyzikální
- Kauzální
  - ✓ hormonální substituce, není-li kontraindikace
  - ✓ protinádorová
- Farmakologická symptomatická

# Možnosti farmakologické terapie pocení

- Iatrogenní: opioidy, fluoxetine, NSAID
  - ✓ Vysazení problematické medikace
  - ✓ Výměna preparátu
  - ✓ Neléčit asympt paraneo horečku za cenu pocení
- ✓ **Cimetidin 400-800mg/den** u opioidy induk pocení

# Možnosti farmakologické terapie pocení

- **Výpadová symptomatologie – hot flashes**
  - ✓ **Diethylstilbestrol** (Agostilben) 1-3mg p.o. denně, muži
  - ✓ **Megestrol acetát** (Megace)
  - ✓ **Clonidin** 0,3-0,4mg p.o. NUL xerostomie, obstipace, únava
  
  - ✓ **SSRI** – venlafaxin (Efectin) 37,5mg p.o., fluoxetine (Deprex, Prozac), citalopram (Citalec, Seropram)  
NUL: pocení
  - ✓ **Benzodiazepiny** – alprazolam (Neurol), atd.
  
- **Benefit vs NUL**

# Možnosti farmakologické terapie pocení

- **Nespecifické:**
  - ✓ Benzodiazepiny
  - ✓ NSAID, naproxen při pocení spojeném s horečkou
  - ✓ Betablokátory
  - ✓ Antagonisté kalciových kanálů – diltiazem
  - ✓ Thalidomid 100mg p.o. na noc NUL: únava, ospalost, nauzea, xerostomie, cefalea, náladovost,...
  - ✓ Antimuskarinová terapie

# Paliace pocení

- Problematická
- Individualizace farmakoterapie
- Empirické zkušenosti
- Benefit vs nežádoucí účinky
  
- Placebo efekt

**Děkuji za pozornost**



- Literatura:
- Doyle D. et al: Oxford Textbook of Palliative Medicine
- Klener P. a kol.: Klinická onkologie
- Vorlíček J., Adam Z.: Paliativní medicína
- Watson M. et al: Oxford Handbook of Palliative Medicine
- Zell A.J., Chang J.C.: Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrom
- Chang J.C.: Neoplastic Fever Responds to the Treatment of an Adequate Dose of naproxen
- Beaupre D.M: Autocrine Interleukin-1beta production in Leukemia: Evidence for the Involvement of Mutated RAS
- Blay J-Y.: Role of Interleukine-6 in the Paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma
- Tsavaris N. et al: A randomized trial of the effect of three non-steroidic antiinflammatory agents in ameliorating cancer-induced fever
- Deaner P. B.: The use of thalidomide in the management of severe sweating in patients with advanced malignancy
- Miller J. I., Ahmann F. R.: Treatment of castration-induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer
- Loprinzi CH. L.: Management of hot flashes in breast-cancer survivors